

УДК 616.16-616.611

DOI: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127393

Иванов Д.Д.<sup>1</sup>, Курята А.В.<sup>2</sup>, Гармиш И.П.<sup>2</sup><sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,  
г. Киев, Украина<sup>2</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, УкраинаD.D. Ivanov<sup>1</sup>, O.V. Kuryata<sup>2</sup>, I.P. Garmysh<sup>2</sup><sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

## Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск

### Renin angiotensin-aldosterone system blockers: chronic kidney disease and cardiovascular risk

For cite: *Pochki*. 2018;7(2):81-90. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127393

**Резюме.** Снижение риска сердечно-сосудистых событий является одним из наиболее актуальных вопросов современной медицины. Пациенты с хроническим заболеванием почек III стадии или ниже, согласно международным рекомендациям, относятся к группе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. В настоящее время авторы всех существующих рекомендаций разделяют мнение о том, что препаратами первой линии для снижения артериального давления у таких пациентов являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При сочетании почечной и сердечно-сосудистой патологии, помимо традиционных, существуют и нетрадиционные почечные факторы риска (анемия, гипергидратация, гиперкоагуляция и т.д.). Для достижения более значительного снижения глобального сердечно-сосудистого риска и более тщательного контроля артериального давления предпочтительнее использовать комбинированную антигипертензивную терапию.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек; сердечно-сосудистый риск; комбинированная антигипертензивная терапия

**Abstract.** Reducing the risk of cardiovascular events is one of the most topical issues of modern medicine. Patients with chronic kidney disease stage 3 or lower, according to international guidelines, refer to the group with high and very high cardiovascular risk. At the moment, all the existing recommendations share the view that the first-line drugs for lowering blood pressure among this group of patients are renin-angiotensin-aldosterone system blockers. When renal and cardiovascular pathologies are combined, in addition to traditional risk factors, there are non-traditional kidney risk factors too (anaemia, hyperhydration, hypercoagulation, etc.). Combined antihypertensive therapy is preferable in order to achieve more significant reduction in global cardiovascular risk and closer control of blood pressure.

**Keywords:** chronic kidney disease; cardiovascular risks; combined antihypertensive therapy

© «Нирки» / «Почки» / «Kidneys» («Роскі»), 2018

© Видавель Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Иванов Дмитрий Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, 04112, Украина; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) входят в список наиболее часто назначаемых препаратов во всем мире. Известно, что активация этого нейрогуморального комплекса играет ключевую роль в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), ее осложнений и метаболических нарушений на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Помимо АГ, долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, ангиотензина II и симпатического гипертонуса включают развитие дислипидемии, нарушений сердечного ритма, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, увеличение массы тела.

К блокаторам РААС относят: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-2 (БРА) и прямые ингибиторы ренина. Все эти препараты имеют большую доказательную базу, не вызывает сомнений и их эффективность в качестве антигипертензивных препаратов. Также общеизвестна их способность уменьшать уровень протеинурии, снижать скорость развития ремоделирования миокарда у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), улучшать прогноз пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ).

Современная медицина уделяет много внимания больным с коморбидной патологией, в частности сочетанием заболевания сердечно-сосудистой системы с ХБП. Общеизвестно, что смертность нефрологических пациентов формируется в основном за счет кардиоваскулярных событий. Поэтому современная тактика ведения лиц с ХБП строится: 1) на лечении самой патологии почек,

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers make the list of the most commonly prescribed drugs worldwide. The activation of this neurohumoral complex plays a key role in the pathogenesis of arterial hypertension (AH), its complications and metabolic disorders at all stages of the cardiovascular continuum. Besides AH, long-term effects of increased production of renin, angiotensin II and sympathetic hypertonia include dyslipidaemia, arrhythmia, hypercoagulation, endothelial dysfunction, insulin resistance, and weight gain.

RAAS blockers include: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin II receptor blockers (ARB) and direct renin inhibitors. All these drugs have a large evidence base, and their efficacy as antihypertensive drugs is in no doubt. Their ability to reduce proteinuria, to decrease the rate of myocardial remodelling in patients with cardiovascular diseases (CVD), to improve the prognosis in patients with chronic kidney disease (CKD) and chronic heart failure with reduced ejection fraction is also commonly known.

Modern medicine pays much attention to patients with comorbid pathology, in particular to the combination of a cardiovascular disease with CKD. It is well known that the mortality in nephrological patients is formed mainly due to cardiovascular events. Therefore, the modern tactics of managing patients with CKD is based on: 1) the treatment of renal pathology itself, if possible, 2) reducing cardiovascular risks [1].

**Таблица 1. Уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП**

Рекомендации/уровень сердечно-сосудистого риска	Высокий риск	Очень высокий риск	Сверхвысокий риск
2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	СКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	–
2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	СКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	–
2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias	–	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	–
2017 AACE Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (без других факторов риска)	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (с ≥ 1 фактором риска)	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> + установленное ССЗ

**Table 1. Level of cardiovascular risk in patients with CKD**

Guidelines/Level of cardiovascular risk	High risk	Very high risk	Extremely high risk
2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension	GFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	GFR < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	–
2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice	GFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	GFR < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	–
2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias	–	GFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	–
2017 AACE Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease	GFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> (with no other risk factors)	GFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> (with ≥ 1 risk factor)	GFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> + diagnosed CVD

если это возможно; 2) снижении сердечно-сосудистых рисков [1].

Сердечно-сосудистые риски в основном формируются за счет наличия гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, сахарного диабета. Практически у каждого пациента с ХБП они присутствуют в той или иной мере (табл. 1). Доказательная база ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями несоизмеримо больше и богаче, чем в нефрологии, что и определяет заинтересованность нефролога в знании современных кардиологических рекомендаций и умении их правильно использовать при ХБП.

Все существующие рекомендации едины в том, что при наличии ХБП или диабетической нефропатии или без нее, но при наличии альбуминурии стартовым препаратом в лечении гипертензии являются иАПФ/БРА (табл. 2). Другие блокаторы ренин-ангиотензиновой системы либо не зарегистрированы в Украине (алискирен — прямой ингибитор ренина), либо не являются препаратами первой линии (альдактон, эплеренон).

Основной ренопротекторного эффекта иАПФ/БРА является их способность к вазодилатации эфферентной артерии клубочка, приводящей к снижению градиента фильтрации и улучшению кровообращения в

Cardiovascular risks are mainly formed due to the presence of hypertension, ischemic heart disease, heart failure, and diabetes mellitus. Almost every patient with CKD has them to any extent (Table 1). The evidence base for managing patients with cardiovascular diseases is larger than for nephrological patients that exactly determines the interest of nephrologists in modern cardiology guidelines and their correct use in CKD.

All existing guidelines recommended that in the presence of CKD or diabetic nephropathy or without it, but with albuminuria, ACE inhibitors/ARBs are the first-line drugs in the treatment of hypertension (Table 2). Other renin-angiotensin system blockers are either not registered in Ukraine (aliskiren — a direct renin inhibitor) or not the first-line drugs (aldactone, eplerenone).

The renoprotective effect of ACE inhibitors/ARBs is based on their ability to vasodilate the efferent glomerular arteriole leading to a decrease in the filtration gradient and improvement of the blood circulation in the tubular system of kidneys. Thus, lowering blood pressure (BP) is accompa-

**Таблица 2. Рекомендации по назначению иАПФ/БРА**

Рекомендации	Патология	Препарат выбора	Комментарий
Hypertension Canada's 2017 Guidelines	Недиабетическая ХБП с протеинурией	иАПФ (БРА при непереносимости иАПФ)	У пациентов, находящихся на терапии иАПФ или БРА, следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия. Пациентам без протеинурии не рекомендуется применять комбинацию иАПФ + БРА
	СД + микроальбуминурия, ХБП, ССЗ или наличие дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска	иАПФ или БРА	Заболевания сердечно-сосудистой системы с клиническими или субклиническими проявлениями или ХБП (недиабетическая нефропатия, протеинурия < 1 г/сутки, расчетная СКФ 20–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) относятся к клиническим показаниям для интенсификации лечения АГ
2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines	АГ + ХБП	иАПФ (БРА при непереносимости иАПФ)	Целевой уровень АД < 130/80 мм рт.ст. У пациентов с АГ и ХБП (стадии 3 и выше или стадии 1 или 2 с альбуминурией (≥ 300 мг/дл или соотношение альбумин/креатинин ≥ 300 мг/г)) предпочтительно лечение иАПФ с целью замедления прогрессирования ХБП
KDIGO 2012	Недиабетическая ХБП + АГ	БРА или иАПФ	Индивидуализация целевого АД и выбора препарата в зависимости от возраста, имеющих сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний, риска прогрессирования ХБП, наличия или отсутствия ретинопатии (у пациентов с ХБП и сахарным диабетом)
	Диабетическая ХБП + АГ		
Hypertension in adults: diagnosis and management NICE 2016	ХБП + АГ	иАПФ (БРА при непереносимости иАПФ)	Не рекомендуется комбинировать иАПФ и БРА
2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension	АГ + ХБП	БРА или иАПФ	Целевой уровень АД < 140/90 мм рт.ст. Не рекомендуется комбинировать иАПФ и БРА

Table 2. Guidelines on ACE inhibitors/ARBs administration

Guidelines	Pathology	Agent of choice	Comments
Hypertension Canada's 2017 Guidelines	Nondiabetic CKD with proteinuria	ACE inhibitor (ARB with intolerance to ACE inhibitors)	Patients treated with ACE inhibitors or ARBs should be carefully monitored for the renal function and potassium level. Patients without proteinuria are not recommended to use the combination of ACE inhibitors + ARB
	DM + microalbuminuria, CKD, CVD, or presence of additional cardiovascular risk factors	ACE inhibitor or ARB	Cardiovascular diseases with clinical or subclinical symptoms or CKD (non-diabetic nephropathy, proteinuria < 1 g/day, estimated GFR 20–59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) refers to clinical indications for the intensification of AH treatment
2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines	AH + CKD	ACE inhibitor (ARB with intolerance to ACE inhibitors)	Target BP level < 130/80 mmHg In patients with AH and CKD (stage 3 and higher, or stages 1 or 2 with albuminuria (≥ 300 mg/dL or albumin/creatinine ratio ≥ 300 mg/g)), treatment with ACE inhibitors is preferred to slow the progression of CKD
KDIGO 2012	Non-diabetic CKD + AH	ARB or ACE inhibitor	Individualization of the target BP and the drug choice depending on the age, cardiovascular and other underlying diseases, risk of CKD progression, presence or absence of retinopathy (in patients with CKD and diabetes mellitus)
	Diabetic CKD + AH		
Hypertension in adults: diagnosis and management NICE 2016	CKD + AH	ACE inhibitor (ARB with intolerance to ACE inhibitors)	Combination of ACE inhibitors and ARBs is not recommended
2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension	AH + CKD	ARB or ACE inhibitor	Target BP level < 140/90 mmHg Combination of ACE inhibitors and ARBs is not recommended

канальцевой системе почек. Таким образом, снижение артериального давления (АД) сопровождается одновременным улучшением микроциркуляции в периферических тканях.

Но, несмотря на многочисленные исследования эффективности и безопасности этих групп препаратов, все еще имеются нерешенные вопросы. Одним из побочных эффектов использования иАПФ/БРА является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что в ряде случаев требует уменьшения дозы либо полного отказа от их применения. Исходя из вышеизложенного, говорить о ренопротекции при назначении иАПФ/БРА, очевидно, следует в непосредственной привязке к расчетной СКФ (рСКФ) у конкретного пациента, то есть персонализировать подход к лечению. С этой целью в первую очередь стоит обратить внимание на фармакокинетику того или иного препарата. Не стоит забывать, что почечная экскреция — главный путь элиминации всех известных активных ингибиторов АПФ и активных диацидных метаболитов большинства исходно неактивных препаратов [2]. Поэтому у больных со сниженной рСКФ обычно рекомендуется начинать терапию с назначения более низких доз ингибиторов, чем у больных с нормальной функцией почек. Среди иАПФ выделяют несколько препаратов, активные диацидные метаболиты которых выводятся не только через почки, но и с желчью и калом. К ингибиторам АПФ с двумя основными путями элиминации или с

нижен одновременно улучшением периферической микроциркуляции.

Despite numerous efficacy and safety studies of these drug groups, there are still outstanding issues. One of the side effects resulting from ACE inhibitor/ARB use is the decrease in glomerular filtration rate (GFR), which in some cases requires a dose reduction or discontinuation. In view of the foregoing, we should evidently speak about renoprotection while prescribing ACE inhibitors/ARBs in direct linkage to the estimated GFR (eGFR) in a particular patient, i.e. to personalize the treatment approach. For this purpose, first of all, it is worth noting the pharmacokinetics of any drug. Do not forget that renal excretion is the main way of elimination of all known active ACE inhibitors and active diacid metabolites of most initially inactive drugs [2]. Therefore, in patients with reduced eGFR, it is usually recommended to start therapy with lower doses of inhibitors than in patients with normal renal function. Among ACE inhibitors, there are several drugs, active diacid metabolites of which are excreted not only by the kidneys, but also with bile and faeces. ACE inhibitors with two main elimination ways or with predominantly hepatic elimination include zofenopril, ramipril, moexipril, and fosinopril. Perhaps, these ACE

преимущественно печеночной элиминацией относятся зофеноприл, рамиприл, моэксиприл и фозиноприл. Возможно, эти ингибиторы АПФ более безопасны при длительном применении, чем препараты с преимущественно почечной элиминацией [2, 3].

Также необходимо помнить, что снижение СКФ может быть вызвано интенсификацией снижения АД. Краеугольным камнем является вопрос оптимальных минимальных границ снижения АД. В исследовании SPRINT (2015) было продемонстрировано преимущество снижения АД < 120 мм рт.ст. по сравнению со снижением < 140 мм рт.ст. за счет значительного уменьшения частоты развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) (сердечной недостаточности), а также смерти от любых причин. В то же время согласно результатам данного исследования интенсивное снижение АД не продемонстрировало замедления прогрессирования ХБП и снижения уровня альбуминурии среди пациентов с уже выявленной почечной патологией, хотя с высокой достоверностью снизился риск развития ХБП в группе с нескомпromетированными почками.

В одном из Кохрейновских обзоров, посвященных вопросу оптимального АД у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, где также сопоставляли такие конечные точки, как смертность и развитие нефатальных ССС среди пациентов с АГ и ССЗ (в первой группе целевой уровень АД был более низким по сравнению с общепринятыми показателями — ≤ 135/85 мм рт.ст., во второй — ≤ 140/90 мм рт.ст.), при сравнении результатов достоверных отличий в снижении смертности и частоты развития ССС между двумя группами отмечено не было. Авторы обзора рекомендуют дальнейшее проведение исследований для уточнения целевых цифр АД у пациентов очень высокого риска. Также согласно результатам исследования HOPE-3, которые были опубликованы в 2016 г., снижение уровня АД менее 120 мм рт.ст. не ассоциировалось с уменьшением частоты развития ССС у пациентов среднего сердечно-сосудистого риска в сравнении со снижением АД до 140 мм рт.ст. Возможно, отличие результатов SPRINT и HOPE-3 связано с тем, что в первое исследование были включены пациенты высокого кардиоваскулярного риска и с наличием ССЗ, тогда как в HOPE-3 принимали участие пациенты без ССЗ, но с наличием одного фактора риска развития ССЗ и более. Интенсивное снижение АД, преимущество которого было доказано в исследовании SPRINT, может иметь и негативный эффект. Так, согласно результатам анализа, который был проведен в Японии, уровень сердечно-сосудистого риска, инсульта или смерти от инсульта был значительно выше в группе пациентов, которые принимали антигипертензивную терапию, и с целевым уровнем АД менее 120 мм рт.ст. по сравнению с пациентами, у которых уровень АД составлял 120–129 мм рт.ст. [4]. Возможно, проводимое в настоящее время исследование ESH-CHL Stroke in Hypertension Optimal Medical Treatment (ESH-CHL-SHOT) даст дополнительную информацию об оптимальных целевых цифрах АД. В исследовании оценивается три варианта целевого снижения

inhibitors are safer for a long-term use than drugs with predominantly renal elimination [2, 3].

It should be borne in mind that the decrease in GFR may be caused by the intensification of blood pressure lowering. The cornerstone is a question about optimal minimum limits for BP decrease. SPRINT study (2015) showed the benefit of reducing blood pressure to < 120 mmHg compared with a decrease to < 140 mmHg due to a significant reduction in the incidence of fatal and non-fatal cardiovascular events (CVEs) (heart failure), as well as all-cause mortality. At the same time, according to the results of this study, intensive BP decrease did not demonstrate a slowdown in CKD progression and a decrease in albuminuria among patients with already diagnosed renal pathology, although the risk of CKD in an uncompromised group reduced significantly.

In one of the Cochrane reviews on the optimal BP in patients with high cardiovascular risk, which also compared the endpoints such as mortality and development of non-fatal CVEs in patients with AH and CVD (target blood pressure level in the first group was lower than the generally accepted values — ≤ 135/85 mmHg, and ≤ 140/90 mmHg in the second one), there were no significant differences in the reduction of mortality and CVE incidence between the two groups while comparing the results. The review authors recommend further studies to clarify the target BP in patients at very high risk. Also, according to HOPE-3 study results published in 2016, a decrease in BP to less than 120 mmHg was not associated with reduced incidence of CVD in patients with moderate cardiovascular risk compared to BP decrease to 140 mmHg. Perhaps, the difference between the results of SPRINT and HOPE-3 trials is determined by the fact that the first study included patients with high cardiovascular risk and CVD, whereas HOPE-3 involved patients without CVD, but with one or more CVD risk factors. An intensive reduction of BP, the advantage of which was proved in SPRINT study, can also have a negative effect. Thus, according to the analysis conducted in Japan, the level of cardiovascular risk, stroke or stroke mortality was significantly higher in patients receiving antihypertensive therapy, with target blood pressure level less than 120 mmHg, as compared to the patients, whose BP was 120–129 mmHg [4]. Perhaps, the ongoing ESH-CHL Stroke in Hypertension Optimal Medical Treatment (ESH-CHL-SHOT) study will provide additional information on the optimal target BP values. Three variants of target reduction in systolic blood pressure (SBP) are evaluated in the study: 135–145; 135–125 and less than 125 mmHg.

Also, the issue of possible combination of ACE inhibitors and ARBs remains relevant due to the hypothesis of a more apparent organ- and,

систолического АД (САД): 135–145; 135–125 и менее 125 мм рт.ст.

Также актуальным остается вопрос о возможности комбинирования иАПФ и БРА в связи с гипотезой о более выраженном органо- и, в частности, нефропротективном эффекте при использовании данной комбинации. Практически все руководства не рекомендуют использовать сочетание иАПФ и БРА у одного пациента. Основанием для такого подхода стали результаты исследования ONTARGET, продемонстрировавшего снижение рСКФ у людей, получавших на протяжении 5 лет одновременно рамиприл и телмисартан. Несмотря на более выраженный антигипертензивный эффект, у пациентов старше 65 лет отмечали прогрессирующее снижение функции почек. Другие результаты наблюдаются у молодых людей и детей: двойной блок иАПФ + БРА позволяет жестко контролировать уровень АД и добиваться более существенного снижения альбуминурии/протеинурии [5, 6]. Вероятно, высокая изначальная рСКФ и функциональный резерв позволяют без существенного снижения функции почек достичь более значимых результатов.

Основываясь на собственных наблюдениях на протяжении последних лет, мы придерживаемся дифференцированной тактики назначения иАПФ/БРА с целью нефропротекции и снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ХБП (с гипертензией/без нее):

- при наличии гиперfiltrации и нормотензии целесообразно рассматривать терапию блокатором РАС (однократно на ночь в небольшой дозе) как средство, приводящее к нормализации рСКФ;

- с целью торможения прогрессирования ХБП при СКФ в пределах 110–90–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 0–2-я стадии) возможно рассмотрение вопроса комбинации иАПФ с БРА либо приема прямого ингибитора ренина (алискирен в дозе 300 мг), данное сочетание может иметь преимущества при выраженной протеинурии и как возможный вариант повышения эффективности лечения при сердечной недостаточности (данные пациенты должны наблюдаться нефрологом; необходим тщательный регулярный мониторинг уровня креатинина и К<sup>+</sup>);

- при рСКФ 60–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 3а–б) показана монотерапия блокатором РАС, возможно, приоритетным является назначение сартана;

- при снижении СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 4–5-й стадии), вероятно, следует отказаться от назначения блокаторов РАС ввиду негативного влияния на рСКФ. В этом случае применяемая в нефрологической практике формула БРИМОНЕЛ + (альдактон/эплеренон и торасемид/ксипамид) — БР(а)И(апф)МО(ксонидин)НЕ(биволол)Л(еркандипин) заменяется на МОНЕЛ + урапидил/миноксидил;

- при любой рСКФ у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию гемодиализом (ХБП 5Д), использование иАПФ/БРА определяется кардиологическими показаниями (гипертензия, сердечная недостаточность, острый коронарный синдром). Стадия 5П требует по возможности отказа от иАПФ/БРА как антигипертензивных препаратов (как и при снижении

in particular, nephroprotective effect, when using this combination. Virtually all guidelines do not recommend using a combination of ACE inhibitor and ARB in one patient. This approach was based on the results of ONTARGET study demonstrated a decrease in eGFR in patients received ramipril and telmisartan simultaneously for 5 years. In spite of more significant antihypertensive effect, patients elder than 65 years had a progressive decrease in renal function. Other results are observed in young people and children: a double block of ACE inhibitors + ARB allows strictly controlling the level of BP and achieving a more significant decrease in albuminuria/proteinuria [5, 6]. Probably, a high initial eGFR value and a functional reserve allow achieving more meaningful results without a significant decrease in kidney function.

Based on our own observations over the past few years, we adhere to the differentiated approach when administering ACE inhibitors/ARBs for nephroprotection and reduction of cardiovascular risks in patients with CKD (with or without hypertension):

- in case of hyperfiltration and normotension, the therapy with RAS blocker (a small dose daily before bed) should be considered as a mean normalizing eGFR;

- in order to inhibit the progression of CKD with GFR between 110–90–60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (CKD stages 0–2), it is possible to consider the combination of ACE inhibitor + ARB or administration of direct renin inhibitor (aliskiren 300 mg), this combination may have advantages in severe proteinuria and as a possible option to increase the efficacy of heart failure treatment (these patients should be followed up by a nephrologist; careful monitoring of the creatinine and K<sup>+</sup> levels is also necessary);

- in case of eGFR less than 60–30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (CKD stage 3a–3b), a monotherapy with RAS blocker is recommended; administration of sartan may have the priority;

- in GFR less than 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (CKD stage 4–5), it is likely to refuse RAS blocker therapy due to the negative effect on eGFR. In this case, the formula BRIMONEL + (aldactone/eplerenone and torasemide/xipamide) — (a)BRI(ace)MO(xonidine)NE(bivolol)L(ercanidipine) used in nephrological practice is replaced by MONELEL + urapidil/minoxidil;

- for any eGFR in patients receiving renal replacement therapy with hemodialysis (CKD 5D), the use of ACE inhibitor/ARB is determined by cardiac indications (hypertension, heart failure, acute coronary syndrome). Stage 5P requires, if possible, refusing the use of ACE inhibitors/ARBs as antihypertensive drugs (similarly to eGFR decrease to less than 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), but their

рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), но их использования при других показаниях со стороны сердечно-сосудистой системы;

— при ХБП 5Т, вероятно, тактика определяется уровнем рСКФ (рис. 1).

Следует оговориться, что изложенные рекомендации являются результатом собственных клинических наблюдений, которые соответствуют уровню доказательности «мнение эксперта».

Таким образом рено- и кардиопротекция представляют собой двуединую задачу, требующую комплексного подхода, поскольку прогрессирующее снижение функции почек и развитие сердечно-сосудистых осложнений тесно взаимосвязаны и каждый из этих факторов имеет решающее значение для общего прогноза [8]. Эти две патологии имеют общие традиционные факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия и др.), а при их сочетании действуют и нетрадиционные почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ [7].

Также в последнее время значительное внимание уделяется сочетанию эндокринной патологии и ХБП, и речь идет не только о диабетической нефропатии. Связь щитовидной железы (ЩЖ) и почек известна много лет — ги-

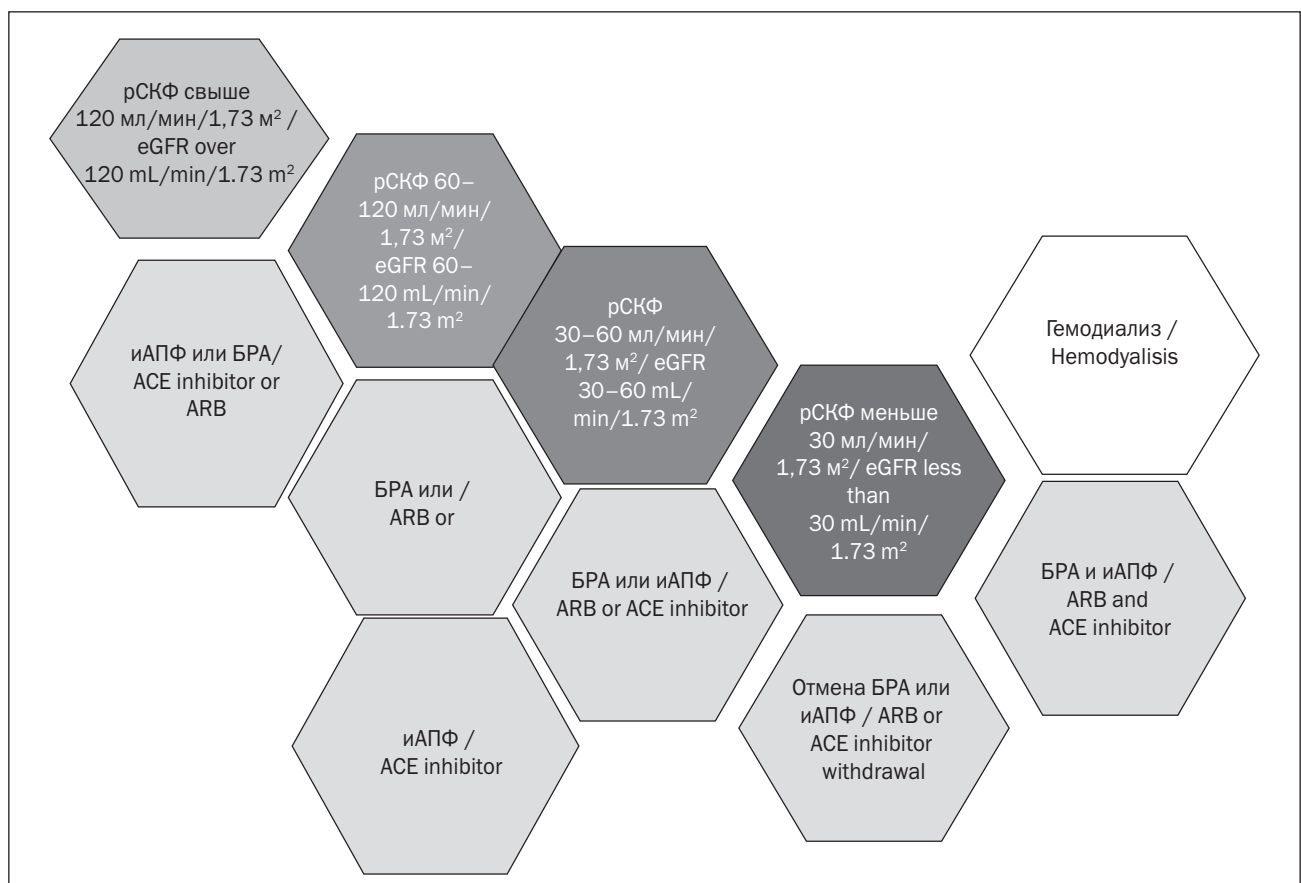
use for other indications from the cardiovascular system;

— in CKD 5T, the management is likely determined by the level of eGFR (Fig. 1).

It should be noted that the above-mentioned recommendations are the result of our own clinical observations corresponding to the “expert opinion” evidence level.

Thus, reno- and cardioprotection is a twin challenge requiring an integrated approach, since the progressive decrease in renal function and the development of cardiovascular complications are closely interrelated, and each of these factors is crucial for the overall prognosis [8]. These two pathologies have common traditional risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, dyslipidaemia, etc.), and when combined, unconventional renal factors (hyperhydration, anaemia, calcium phosphate metabolism abnormalities, systemic inflammation and hypercoagulability) can also affect the risk of CVD development and its pathogenesis [7].

Recently, much attention has also been paid to the combination of endocrine pathology and CKD, and it is not just for diabetic nephropathy. The connection of the thyroid gland and kidneys has been known for many years — hypothyroidism



**Рисунок 1. Назначение иАПФ/БРА в зависимости от рСКФ**  
**Figure 1. Prescription of ACE inhibitors/ARBs depending of eGFR**

пофунция ЩЖ является потенциальным предиктором роста летальности у пациентов с ХБП [9, 10]. С другой стороны, заболевания ЩЖ — подтвержденный фактор риска ССЗ. Но можно ли отнести субклинический гипотиреоз (СГ) к дополнительным факторам риска?

Согласно нашим данным, увеличение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в диапазоне 4,05–10 мЕд/л при сохранении нормальных показателей свободного тироксина у больных ХБП ассоциировалось с нарушением суточного профиля АД, достоверным снижением функционального состояния эндотелия и ростом уровня суточной протеинурии в сравнении с пациентами с сохраненной функцией ЩЖ (табл. 3) [10].

Следовательно, СГ должен рассматриваться как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП и АГ, который может влиять как на течение ХБП за счет увеличения показателя суточной протеинурии, так и на АГ путем нарушения суточного профиля АД и ухудшения функции эндотелия сосудов.

Таким образом, анализ современных рекомендаций говорит о том, что мы находимся на новом этапе переоценки целевых цифр АД и уровня для инициации антигипертензивной терапии. С одной стороны, идет речь об интенсификации лечения АГ, что отражено в рекомендациях АСС/АНА/ААРА (2017), а с другой — на первый план все чаще выходит индивидуализация подходов к терапии (рекомендации Канадского общества кардиологов по лечению АГ, 2017).

ИАПФ/БРА остаются препаратами выбора у пациентов с ХБП с целью ренопротекции, при сердечной недостаточности, сахарном диабете. В связи с эпидемиологической тенденцией к увеличению распространенности данных заболеваний, вероятно, будет наблюдаться дальнейшее увеличение количества пациен-

is a potential predictor of increased mortality in patients with CKD [9, 10]. On the other hand, thyroid disease is a confirmed risk factor for CVD. But can subclinical hypothyroidism (SH) be an additional risk factor?

According to our data, the increase in the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) in the range of 4.05–10 mU/L while maintaining normal levels of free thyroxine in CKD patients was associated with impaired daily blood pressure profile, a significant decrease in endothelium function and daily increasing in proteinuria compared to the patients with preserved thyroid function (Table 3) [10].

Therefore, SH should be considered as an additional factor of cardiovascular risk in patients with CKD and AH, which can affect both CKD course due to increase of daily proteinuria index, and AH by violating the daily BP profile and worsening vascular endothelium function.

Thus, the analysis of modern guidelines suggests that we are at a new stage of reassessing target BP values and the level for antihypertensive therapy initiation. On the one hand, there is an emphasis on the intensification of AH treatment, which is reflected in the 2017 ACC/AHA/AAAP guidelines, on the other, the individualization of approaches to the therapy increasingly comes to the fore (Canadian Cardiovascular Society Guidelines for AH Treatment, 2017).

ACE inhibitors/ARBs remain the drugs of choice in patients with CKD for renoprotection, with heart failure, and diabetes mellitus. Due to the epidemiological trend to increased prevalence of these diseases, a further increase in the number

**Таблица 3. Характеристика обследованных пациентов с ХБП и АГ в зависимости от функционального состояния щитовидной железы (Ме [25 %; 75 %])**

Показатели	Пациенты с ХБП и АГ в сочетании с СГ (n = 30)	Пациенты с ХБП и АГ с сохраненной функцией щитовидной железы (n = 35)	p
Мужчины/женщины, n (%)	17/13 (56,7/43,3)	18/17 (51,4/48,6)	–
Средний возраст, лет	54 (48; 58)	53 (47; 59)	0,201
Средняя продолжительность ХБП, лет	5 (3; 8)	5 (4; 9)	0,187
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	77,6 (62,1; 94,3)	78,2 (61,9; 93,2)	0,131
ТТГ, мЕд/л	7,4 (4,3; 9,4)	2,2 (1,7; 3,8)	< 0,001
Т4св, пмоль/л	15,2 (9,6; 17,9)	15,6 (10,9; 18,2)	0,142
Офисное САД, мм рт.ст.	167,8 (148,5; 179,1)	169,6 (144,8; 176,6)	0,096
Офисное ДАД, мм рт.ст.	98,6 (91,1; 99,6)	94,2 (90,9; 96,3)	0,108
Структура суточного профиля АД, n (%): — дипперы — нон-дипперы — овер-дипперы	5 (16,67) 22 (73,33) 3 (10)	12 (34,28) 22 (62,86) 1 (2,86)	– – –
Диаметр до компрессии, см	0,41 (0,31; 0,46)	0,49 (0,41; 0,52)	< 0,05
Диаметр после компрессии, см	0,43 (0,37; 0,47)	0,54 (0,44; 0,57)	< 0,05
Прирост диаметра плечевой артерии после компрессии, %	7,2 (5,4; 7,6)	9,8 (8,5; 9,9)	< 0,01
Уровень суточной протеинурии, г/сутки	1,29 (0,88; 1,39)	0,81 (0,62; 1,05)	< 0,01



**Table 3. Characteristics of examined patients with CKD and AH depending on the thyroid gland function (Me [25 %; 75 %])**

Indices	Patients with CKD and AH combined with SH (n = 30)	Patients with CKD and AH with preserved function of the thyroid gland (n = 35)	P
Males/Females, n (%)	17/13 (56.7/43.3)	18/17 (51.4/48.6)	–
Average age, years	54 [48; 58]	53 [47; 59]	0.201
Mean duration of CKD, years	5 [3; 8]	5 [4; 9]	0.187
GFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	77.6 [62.1; 94.3]	78.2 [61.9; 93.2]	0.131
TSH, mU/L	7.4 [4.3; 9.4]	2.2 [1.7; 3.8]	< 0.001
T4f, pmol/L	15.2 [9.6; 17.9]	15.6 [10.9; 18.2]	0.142
Office SBP, mmHg	167.8 [148.5; 179.1]	169.6 [144.8; 176.6]	0.096
Office DBP, mmHg	98.6 [91.1; 99.6]	94.2 [90.9; 96.3]	0.108
Structure of daily BP profile, n (%):			
— deepers	5 [16.67]	12 [34.28]	–
— non-deepers	22 [73.33]	22 [62.86]	–
— over-deepers	3 [10]	1 [2.86]	–
Diameter before compression, cm	0.41 [0.31; 0.46]	0.49 [0.41; 0.52]	< 0.05
Diameter after compression, cm	0.43 [0.37; 0.47]	0.54 [0.44; 0.57]	< 0.05
Increase of the brachial artery diameter after compression, %	7.2 [5.4; 7.6]	9.8 [8.5; 9.9]	< 0.01
Level of daily proteinuria, g/day	1.29 [0.88; 1.39]	0.81 [0.62; 1.05]	< 0.01

тов, нуждающихся в данной группе препаратов. Однако следует признать, что для снижения глобального кардиоваскулярного риска и достижения более жестких целевых уровней АД закономерен переход на комбинированную антигипертензивную терапию: иАПФ/БРА с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда, небивололом, моксонидином, петлевыми диуретиками на выбор или одновременно (комбинация БРИМОНЕЛ: БРА/иАПФ + Моксонидин + НЕбиволол + Лерканидипин и петлевые диуретики).

of patients who need these drugs is likely to be observed. However, it must be admitted that in order to reduce global cardiovascular risk and to achieve more stringent target BP levels, the trend is to switch to combined antihypertensive therapy: ACE inhibitors/ARB with dihydropyridine calcium antagonists, nebivolol, moxonidine, loop diuretics at option or simultaneously (BRIMONEL combination: ARB/ACE inhibitors + MOxonidine + NEBivolol + Lercanidipine and loop diuretics).

**Конфликт интересов.** Не заявлен. ■

**Conflicts of interests.** Not declared. ■

## References

1. Fedorova OA. Renin-angiotensin-aldosterone system-blokade in the management of the high-risk patients with comorbidity. *Ukrainian Medical Journal*. 2013;3(95):87-94. (in Russian).
2. Ivanov DD. Next step in chronic kidney disease therapy. *Pochki*. 2016;(16):10-13. (in Russian).
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
6. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL.
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017 Nov 13. pii: HYP.000000000000066. doi: 10.1161/HYP.000000000000066.
8. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol*. 2017 May;33(5):557-576. doi: 10.1016/j.cjca.2017.03.005.

9. Karpov IuA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and treatment of arterial hypertension. *Praktikuiushchii vrach*. 2002;(4):5-10. (in Russian).
10. Iabluchanskii NI. Arterial hypertension a new look at ACE inhibitors. Available from: [http://medicusamicus.com/index.php?action=edpr-art\\_hyper\\_1](http://medicusamicus.com/index.php?action=edpr-art_hyper_1).
11. Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, et al. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 11;10:CD010315. doi: 10.1002/14651858.CD010315.pub2.
12. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al. Continuation of the ESH-CHL-SHOT trial after publication of the SPRINT: rationale for further study on blood pressure targets of antihypertensive treatment after stroke. *J Hypertens*. 2016 Mar;34(3):393-6. doi: 10.1097/HJH.0000000000000853.
13. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2009-20. doi: 10.1056/NEJMoa1600175.
14. Tsuji H, Shiojima I. Blood Pressure Lowering Less Than 130 mmHg is Best but Less Than 120 mmHg is Worst in a General Japanese Population. *Circulation*;2016;134(Suppl 1):A14133.
15. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al. Continuation of the ESH-CHL-SHOT trial after publication of the SPRINT: rationale for further study on blood pressure targets of antihypertensive treatment after stroke. *J Hypertens*. 2016 Mar;34(3):393-6. doi: 10.1097/HJH.0000000000000853.
16. Gozhenko AI, Kravchuk AV, Nykytenko OP, Moskalenko OM, Sirman VM, authors; Gozhenko AI, editor. *Funkcional'nyj nyrkovyy rezerv: monografija [Renal functional reserve: monograph]*. Odesa: Feniks; 2015. 182 p. (in Ukrainian).
17. Ivanov DD, Savitska LM, Babenko ZV. Hyperuricemia and prognosis in chronic kidney disease. *Počki*. 2017;6(3):155-160. doi: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109031. (in Ukrainian).
18. Ivanov DD. Renin-angiotensin system antagonists, glomerular filtration rate and blood pressure. *Počki*. 2018;7(1):6-10. doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122214. (in Russian).
19. Kuryata OV, Kaikal DU. Cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease, the role of dyslipidemia and the opportunity of statins. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2006;1(8):54-61. (in Russian).
20. Kuryata OV, Karapetjan KG, Bardachenko NI, Garmish IP. Possibilities of correction of cognitive functions and anxiety-depressive disorders in the complex therapy of arterial hypertension depending on the functional state of the kidneys. *The Journal of Neuroscience of B.M. Mankovskyi*. 2015;3(3):5-10. (in Russian).
21. Garmish IP, Kuryata OV. The effectiveness of multicomponent antihypertensive therapy in patients with chronic kidney disease in combinations with subclinical hypothyroidism. *Family Medicine*. 2017;3(71):22-27. (in Ukrainian).

Получено/Received 05.03.2018 ■

Іванов Д.Д.<sup>1</sup>, Курята А.В.<sup>2</sup>, Гарміш І.П.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

#### Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи: хронічна хвороба нирок і серцево-судинний ризик

**Резюме.** Зниження ризику серцево-судинних подій є одним із найбільш актуальних питань сучасної медицини. Пацієнти з хронічним захворюванням нирок III стадії або нижче, згідно з міжнародними рекомендаціями, належать до групи високого і дуже високого серцево-судинного ризику. На сьогодні автори всіх існуючих рекомендацій поділяють думку про те, що препаратами першої лінії для зниження артеріального тиску в таких пацієнтів є блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. При

поєднанні ниркової та серцево-судинної патології, крім традиційних, існують і нетрадиційні ниркові фактори ризику (анемія, гіпергідратація, гіперкоагуляція тощо). Для досягнення більш значного зниження глобального серцево-судинного ризику і більш ретельного контролю артеріального тиску краще використовувати комбіновану антигіпертензивну терапію.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок; серцево-судинний ризик; комбінована антигіпертензивна терапія